Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik Würzburg.
Vorstand: Prof. Dr. E. Grafe.

Experimentelle Untersuchungen über den Entstehungsmechanismus der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Joannis N. Paraskevopoulos
aus Dimitsana (Griechenland)

1938

Druckerei u. Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch, Würzburg

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent:
Dozent Dr. K. Oberdisse.

Korreferent:
Professor Dr. E. Grafe.

Εἰς τοὺς σεβαστοὺς θείους μου

Ἰάκωβον καὶ Πάνον

ΠΑΠΑ·Ι·ΩΑΝΝΟΥ

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0098

Die Nahrungsaufnahme bewirkt, ebenso wie die Muskelarbeit, charakteristische Veränderungen des Energieumsatzes. Der Aufbau und Abbau sowie der Umbau der verschiedenen Nahrungsstoffe im intermediären Stoffwechsel erzeugen eine Wärmemenge, die über den Grundumsatz hinaus geht.

Lavoisier war der erste Forscher, der die Steigerung des Energieumsatzes im tierischen Organismus nach der Aufnahme von Nahrung beobachtete und darüber berichtete (1789). Im Lauf der inzwischen verflossenen 1½ Jahrhunderte sind diese Fragen sehr häufig behandelt worden, besonders in den letzten Jahrzehnten. Trotzdem sind noch die meisten Fragen strittig.

Speck (62), der als erster mit genauer Methodik die Messung des Gasstoffwechsels nach dem Essen in kurzfristigen Versuchen an sich selbst unternahm, faßte seine Meinung über die Ursache dieser Vorgänge so zusammen: „Die sofortige Steigerung des Atemprozesses schon 30 Minuten nach der Mahlzeit scheint mir dafür zu sprechen, daß die Verdauungsarbeit den vermehrten Stoffverbrauch bedingt." Zuntz und v. Mering (69) bestätigen durch Versuche diese Anschauung und stellten die sog. Verdauungstheorie auf (s. unten). Im Jahre 1902 erschien die bemerkenswerte Abhandlung von Rubner (58): „Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung", durch die er den Ausdruck „spezifisch-dynamische Wirkung" (s. d. W.) der Nahrungsstoffe in die Literatur einführte*. Er definierte den Energiebedarf als die von einem Tier in 24 Stunden erzeugte Energiemenge, wobei vorausgesetzt ist, daß das Tier hungerte, Körperruhe bewahrte und frei von Kälteeinflüssen war. Die spezifisch-dynamische Wirkung ist nach ihm das Maß der Energie, welche nach der Zufuhr der Nahrung entsteht; dabei ist diese Extraenergie diejenige Menge, welche über das Energiebedürfnis des hungernden Organismus hinausgeht. Er stellt fest, daß die Zufuhr von Fleisch

* Abelin und Kobori (2) haben neuerdings für den sehr allgemein gehaltenen Ausdruck „spezifisch-dynamische Wirkung" die Bezeichnung „intermediäre chemische Nährstoffarbeit" vorgeschlagen und Johannson's Ausdruck „Assimilationsarbeit" als ungeeignet zurückgewiesen.

bei Hunden die größte, die Zufuhr von Kohlehydraten eine sehr geringe Wärmeproduktion hervorrief; er nahm weiterhin an, daß das Fett eine mittlere Stellung einnehme (59). Letzteres ist sicher unrichtig; die spezifisch-dynamische Wirkung von Fett ist nach den übereinstimmenden Beobachtungen der meisten Forscher geringer als diejenige der Kohlehydrate. Rubner versteht auch in seiner letzten Abhandlung unter der spez.-dyn. Wirkung die Steigerung der gesamten Wärmebildung durch intermediäre Verarbeitung der Nährstoffe über den Basalstoffwechsel hinaus unter Ausschaltung chemischer Wärmeregulation. Vergleichsweise können wir mit Lusk (38) den Grundumsatz so betrachten, als ob er in einem Reagenzglas erzeugt würde, das mit einer Flüssigkeit von bestimmter chemischer Zusammensetzung und gleichbleibendem Zustand gefüllt ist; wenn nun andere Chemikalien eingefüllt werden und chemische Reaktionen mit Wärmeerzeugung stattfinden, würde hierdurch eine spez.-dyn. Wirkung erzeugt werden.

Im Sinne Rubner's und der klassischen Stoffwechselphysiologie bezog sich die spez.-dyn. Wirkung nur auf die drei Hauptgruppen von Nahrungsstoffen (Eiweiß, Kohlehydrate, Fett). Inzwischen ist der Begriff jedoch stark erweitert worden, so daß nunmehr darunter Nährstoffe oder deren Abbauprodukte jeglicher Art, selbst Wasser, Salze, Vitamine usw. erfaßt werden.

Die vorliegende Arbeit diskutiert nun zunächst die verschiedenen Theorien über die Ursachen der spez.-dyn. Wirkung und legt dann eine Reihe von Versuchen an isolierten Lebern von Hunden vor, um an ihnen die nach der Desaminierung der Aminosäuren verbleibenden N-freien Restsubstanzen (Essigsäure, Brenztraubensäure, Acetaldehyd, Milchsäure, Glykolsäure, Propionsäure) und außerdem eine Aminosäure, das Alanin, zu studieren, bzw. zu untersuchen, ob diese für die spez.-dyn. Wirkung verantwortlich sind und wie weit sie an deren Erzeugung beteiligt sind. Bevor wir zum theoretischen und experimentellen Teil übergehen, beschreiben wir kurz das Verhalten der s. d. W. durch Kohlehydrate, Fette und Eiweißkörper.

a) Die spez.-dyn. Wirkung der Kohlehydrate.

Führt man kleine Mengen von Kohlehydraten zu, so zeigt sich der dynamische Effekt in den ersten beiden Stunden. Steigert man die Kohlehydratmengen, so steigen auch Größe und Dauer der s. d. W. an. Man findet jedoch bei Werten von 100 g bis 150 g keine Wirkung, die über 6 Stunden hinausreicht. Bei kleinen Mengen vermißt man jede Wirkung. In einem Hundeversuch von Lusk (35) hatten 8 g Traubenzucker keine Wirkung auf den Grundumsatz.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen Bornstein und Loewy (9) in Selbstversuchen; sie nahmen 7 Stunden lang stündlich 25 g Rohrzucker ein, ohne daß sich die Kalorienproduktion änderte. Über die spez.-dyn. Wirkung kleinerer und mittlerer Gaben bestehen übereinstimmende Ansichten, dagegen nicht über die spez.-dyn. Wirkung von großen Gaben. Ältere und neuere Untersuchungen stimmen darin überein, daß sich der Grundumsatz bei Monosacchariden und Disacchariden um 3,5%—6% erhöht, um 5%—9% bei Polysacchariden (3, 42, 61, 67). Gewisse Unterschiede fanden sich für einzelne Kohlehydrate beim Menschen, so fanden Bollmann und Mann (7) für Stärke 9,25%, für Fruchtzucker 6,33%, für Rohrzucker 6,2%, für Malzzucker 5,5%, für Traubenzucker 4,25% und für Milchzucker 1,25%.

Über das Zustandekommen der spez.-dyn. Wirkung der Kohlehydrate sind die Meinungen geteilt. Rubner dachte an die Umwandlung von Rohrzucker in Dextrose. Diese Ansicht ist jedoch kaum zutreffend, da auch die Dextrose eine spezifisch-dynamische Wirkung besitzt. Lusk stellte die Theorie der Glykoseplethora auf. Sie stimmt mit den alten Voit'schen Lehren überein. Auch sie hat keine Bedeutung mehr. Lusk, Fischer und Wishart (34) hatten eine Verdünnung des Blutes, gemessen am Hämoglobingehalt, festgestellt, die durch Zufuhr von Dextrose bewirkt wurde. Lusk war nun der Ansicht, daß diese Plethora die Ursache einer eigenartigen Stoffwechselveränderung sei, weil die größere Menge verdünnten Blutes den Zellen eine größere Zuckermenge zuführe. Diese Theorie Lusk's regte eine Anzahl neuerer Versuche an, durch welche festgestellt wurde, daß selbst bei ansteigender s. d. W. der R. Q. unverändert bleibt. Zur Bestätigung der Plethorahypothese aber müßten die s. d. W. und die Kohlehydratverbrennung sich gleichmäßig ändern. Mason (42) gab z. B. 25 g Glucose beim Menschen und stellte innerhalb 60 Minuten eine Steigerung seines Stoffwechsels von 50 auf 54 Kalorien stündlich fest, wobei sich der R. Q. überhaupt nicht änderte und der Blutzuckerspiegel nur geringfügig zunahm. Deuel (13) fand bei Zufuhr von 75 g Traubenzucker beim Menschen in den nachfolgenden Stunden keine Beziehung zwischen den oxydierten Extrakohlehydraten pro Stunde und der s. d. W. Schließlich kann man aus den außerordentlich genauen Beobachtungen von Carpenter und Fox (12) den Schluß ziehen, daß die s. d. W. nicht in Beziehung zu der Menge der verbrauchten Kohlehydrate stehen kann. Nach Oppenheimer (52) hat dieses paradox erscheinende Verhalten seinen Grund in einer relativen Zurückhaltung von Wärme in der anoxybiotischen Phase und einer übermäßigen Wärmeausschüttung im oxydativen Stadium. Nach der Annahme der meisten Forscher beruht die s. d. W.

des Traubenzuckers auf der Wärmeproduktion der intermediären Reaktion wie z. B. der Umwandlung von Traubenzucker in Glykogen (19). Lusk (38) vermutet, ohne selbst ganz überzeugt zu sein, daß der Traubenzucker nicht direkt in Glykogen überführt und als solcher abgelagert wird, sondern daß er vor der Synthese zu Glykogen die Synthese mit Phosphorsäure durchmacht, und möglicherweise in Milchsäure oder Brenztraubensäure gespalten wird. Hahn (23) zeigte, daß bei anaerobem Verschwinden der Milchsäure aus dem Muskel ein Teil der Milchsäure dehydrogenisiert und in Brenztraubensäure verwandelt wird. Eine derartige Reaktion bringt einen großen Energieverlust mit sich, und Lusk meint, daß zur Rückverwandlung der Brenztraubensäure in Glykogen neue Energie benötigt werde. Ferner wird vermutet (38), daß die Bildung von Fett aus Zucker mit einem erheblichen Kalorienverlust verknüpft ist.

b) Die spezifisch-dynamische Wirkung der Fette.

Das Interesse für die spezifisch-dynamische Wirkung dieses Nahrungsstoffes ist verhältnismäßig gering gewesen, da es den Grundumsatz nur wenig steigert, dazu kommt, daß diese Wirkung erst nach 5—6 Stunden eintritt, so daß manche Autoren sie bei kurzdauernden Versuchen garnicht bemerken. Deswegen hat auch Lusk für Versuche dieser Art eine 10—12stündige Beobachtungsdauer vorgeschrieben; dieses sollte bei Untersuchungen, welche haltbare Ergebnisse liefern sollen, nicht vergessen werden. Skraup und Strieck (61) stellten bei körperfremden Fettsäuren mit ungerader C-Atomkette (Undekansäure) ohne Doppelbindung keine s.d.W. fest, während sie bei ungesättigten C-Atomketten deutlich zu beobachten war. Am Menschen fanden Richardson und Mason (56) eine durchschnittliche Stoffwechselsteigerung von etwa 1,7%. Murlin und Lusk (47) fanden bei Hunden eine Steigerung von 1,8% der eingeführten Kalorienmengen, Magnus-Levy (39) 2,5%, während Rubner (59) neuerdings 14% angibt. Allgemein läßt sich sagen, daß nach den übereinstimmenden Ergebnissen der meisten Forscher (Magnus-Levy, Lusk, Benedict und Carpenter, Mason) die Steigerung um 2,5%—4% der Brennwerte der Zufuhr beträgt.

Gigon, Grafe und Mely berichteten über negative Werte der spez.-dyn. Wirkung des Fettes. Neuere Untersuchungen kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So fand Honda (24), daß die positive s.d.W. von Fleisch durch eine negative s.d.W. von Fett bei Ratten fast aufgehoben werden kann. Gleichzeitig wurde eine Fettleber gefunden; er ist deshalb der Ansicht, daß die Depression der s.d.W. durch die geänderte Lebertätigkeit bedingt sei. Abelin (1) hält einen Antagonismus zwischen Fett und Schilddrüse für gegeben.

Nach seiner Ansicht schwächt ein Überschuß des einen Stoffes die physiologische Wirkung des anderen ab. Man hat die Ansicht geäußert, daß das reichliche Vorkommen des Vitamin A im Fett dabei eine Rolle spielt, da vielfache Wechselwirkungen dieses Vitamins mit der Schilddrüse bekannt sind.

Die geringe s.d.W. des Fettes erklärt sich wahrscheinlich ganz einfach aus der verhältnismäßig geringen Mehrbelastung des Organismus für Verdauung, Transport, Zellablagerung usw. (19), für größere Mengen liefert die Plethoratheorie Voit's die Erklärung, die nach dem Massenwirkungsgesetz besagt, daß ein Massenangebot von Brennmaterial notwendig die Oxydation steigern muß.

c) Die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes.

Schon seit langer Zeit ist der Einfluß des Eiweißstoffwechsels als wesentlicher Faktor der s.d.W. bekannt. Magnus-Levy (40) gab als spez.-dyn. Wirkung 16% des Sauerstoffverbrauches über den Grundumsatz hinaus an. Ähnliche Werte erzielten Gigon 21, 22), sowie William, Riche und Lusk (68). Du Bois und Gephart (14) teilen niedrigere Werte mit. Rubner's Zahlen (59) lassen sich nicht absolut verwerten (er gibt 40,2% an), weil seine Versuche langfristig waren und infolgedessen eine absolute Muskelruhe nicht eingehalten werden konnte. Ebenfalls hohe Werte haben Krauß und Rettig (28), die bei 11 Versuchspersonen im Mittel 33,5% feststellten (Minimum: 23%, Maximum: 49,2%). Leider ist das große Material von Benedict und Carpenter nicht einheitlich genug, um in diesem Zusammenhang sichere Schlüsse zuzulassen. Ihre besten Versuche zeigen eine s.d.W. von 8%—12%. Lauter gibt kürzlich ähnliche Werte an (31). Für Eiweißzufuhr, welche das Maximum des Erhaltungsbedarfes nicht überschreitet, gibt Grafe (18) einen Durchschnittswert von 18,7% an.

Bezüglich der s.d.W. der verschiedenen Eiweißarten läßt sich feststellen, daß sie keine wesentlichen Unterschiede aufweist. Versuche von Rapport (54) haben gezeigt, daß durch Zufuhr von Eiweiß mit 6 g Stickstoff (Kabeljau, Gliadin, Ochse, Gelatine + 1 g Cystin, Huhn, Casein) beim Hund eine s.d.W. von 29%—35% erzielt wurde; ferner geht aus den Versuchen von Nothhaas und Mulzer hervor, daß auch zwischen der s.d.W. von Fleisch- und Leberprotein kein Unterschied besteht. Lusk (38) hat weiter festgestellt, daß die s.d.W. nicht von der im Darm verbleibenden Masse des Materials abhängt, sondern daß sie dem Eiweißstoffwechsel proportional ist; es ergab sich nämlich bei Hunden einer-

seits bei einer Zufuhr von 1200 g Fleisch und einer Ausscheidung von 1,5 g Stickstoff im Harn nach 16 Stunden eine Kaloriensteigerung von 22,3%—30,7%, während andererseits eine Zufuhr von nur 700 g Fleisch beim Hund bei der gleichen Ausscheidung von 1,54 g Stickstoff im Harn nach 7 Stunden ebenfalls eine Kaloriensteigerung von 22,3%—32,0% erzeugte. Auch Kuthy (30) hat beobachtet, daß sich bei Fleischfütterung eine weitgehende Parallelität zwischen s.d.W., Stickstoffresorption im Darm und Aminosäuregehalt des Blutes zeigt. Auf Grund dieser Tatsache und eigener Versuche haben Grafe, Lundsgaard, Lusk, Terroine und Nothhaas angenommen, daß die s.d.W. der Aminosäuren der der Eiweißkörper gleichgestellt werden kann. Einige dieser Autoren haben auch infolge dieser Versuche und einiger Ammoniakversuche im Gesamtorganismus die besondere Bedeutung der abgespaltenen Aminogruppe für das Zustandekommen der s.d.W. vertreten. In der vorliegenden Arbeit haben wir nun gezeigt, daß die N-freien intermediären Abbauprodukte der Aminosäuren bei der Entstehung der s.d.W. eine bedeutende Rolle spielen.

Die Bedeutung der Leber, der Niere und der Muskulatur für das Zustandekommen der s.d.W. des Eiweißes.

Das in den Organismus eingeführte Eiweiß wird im Darm in Aminosäuren gespalten, welche nach der Resorption in der Leber und in den Nieren weiterhin desaminiert werden. Während der Desaminierung der Aminosäuren entstehen einerseits Ketosäuren, andererseits Ammoniak. Aus Ammoniak und Kohlendioxyd erzeugt die Leber Harnstoff. Die nach der Desaminierung entstehenden Ketosäuren können durch reduktive Aminierung wieder zu Aminosäuren aufgebaut werden, mit Ausnahme der ringförmigen Aminosäuren (Acyclopoese). Wenn man einem leberlosen Tiere Alanin und Glykokoll injiziert, findet keine Erzeugung von Harnstoff und Zucker mehr statt. Die eingespritzten Aminosäuren bleiben bei leberlosen Hunden im Blut unverändert; $^1/_3$ davon wird unverändert im Urin ausgeschieden, wie Bollmann, Mann und Magath (8) gezeigt haben. Sie fanden bei solchen Hunden ein Absinken der Harnstoffausscheidung und einen Anstieg der Aminosäuren im Blut und in den Muskeln. Eine Desaminierung tritt nach ihren Beobachtungen dabei nicht ein, was eigentlich nicht den Tatsachen entspricht. Allgemein wird heute entsprechend den Beobachtungen von Bornstein und Budelmann, sowie von Krebs ange-

nommen, daß auch in der Niere eine Desaminierung stattfindet. Weiter fanden Mann, Wilhelmj und Bollmann, daß eine s.d.W. bei leberlosen Tieren durch Aminosäuren-Injektion nicht hervorgerufen werden kann (41). Die Ergebnisse der obigen Untersuchungen zeigen also eindeutig die unentbehrliche Rolle der Leber für die Harnstoffsynthese und ihre wesentliche Bedeutung für die Umwandlung der Aminosäuren in Glykose und das Zustandekommen der s.d.W. des Eiweißes. Dementsprechend fanden Bornstein und Röse (10), daß die Perfusion der Leber mit glykokollhaltigem Blut den Sauerstoffverbrauch dieses Organes um + 22% steigert. Das Glykokoll verschwindet aus dem kreisenden Blut, und Harnstoff und Ammoniak nehmen darin zu. Wir haben diesen Versuch mit einer anderen Aminosäure, dem Alanin, nochmals gemacht. Die Ergebnisse von Bornstein und Röse fanden wir in zwei Versuchen bestätigt (Tabelle1). Ferner stellten Bornstein und Röse fest, daß bei der Durchströmung von isolierten Extremitätenmuskeln mit glykokollhaltigem Blut in manchen Fällen keine Vermehrung des Sauerstoffverbrauchs stattfand, obgleich eine durchschnittliche Steigerung um + 5% beobachtet wird, was aber innerhalb der Fehlergrenze liegt. Im Gegensatz hierzu fanden Rapport und Katz (53) nach Glykokolldurchströmung an isolierten Beinen doch eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches. Sie verwendeten aber für diese Versuche eine Aminosäurekonzentration von ca. 1%, also von so unphysiologischer Stärke, daß ihre Ergebnisse keine sicheren Schlüsse zulassen. Auch Staub (63) hat mit seiner Versuchsanordnung (Leberdurchströmung bei erhaltener Innervation) mit Glukose wie mit Glykokoll eine starke Steigerung des Sauerstoffverbrauches gezeigt.

Auch die Gewebeatmungsversuche sind für die Erkenntnis der Bedeutung, welche die Leber für die Erzeugung der s.d.W. hat, von hohem Wert. So stellt Meyerhof (44) bei Zusatz von Aminosäure zu Leberschnitten eine deutliche s.d.W. fest, während eine solche bei Muskeln ausbleibt, was mit dem Fehlen einer Desaminierung in Zusammenhang gebracht wird. Reinwein kam bei entsprechenden Versuchen zu ähnlichen Ergebnissen.

Die angeführten Versuche mit leberlosen Tieren, mit Durchströmung von Leber und Muskeln und mit Gewebeatmung weisen darauf hin, daß die Leber in erster Linie für das Zustandekommen der s.d.W. verantwortlich ist. Sie rechtfertigen damit die alten Beobachtungen von Aub und Du Bois, die bei einem beinlosen Mann und einem achondroplastischen Zwerg von 41 kg Gewicht eine auffallende s.d.W. fanden. Wir sehen, daß eine verminderte Muskelbewegung keinen Einfluß auf die s.d.W. des Eiweißes hat und daß eine Leber von normaler Größe der Sitz der s.d.W. sein

kann. Neuerdings haben Oberdisse und Eckardt am Herz-Lungen-Nierenpräparat (50) nachgewiesen, daß auch die Nieren einen Anteil an der Erzeugung der s.d.W. haben; sie fanden, daß Alanin um + 72%, Glykokoll um + 38% den Sauerstoffverbrauch der isolierten Nieren steigert. Sie schlossen aus diesen Versuchen, daß der Anteil der Nieren an der s.d.W. der Aminosäuren am ganzen Tier bei grober Schätzung etwa 24% beträgt. Auch Kisch (27) stellte bei Nierenschnitten eine besonders starke s.d.W. fest.

Zusammenfassend kann man sagen, daß heute darüber Übereinstimmung herrscht, daß die spez.-dyn. Wirkung des Eiweißes zum größten Teil in Leber und Nieren entsteht und daß sich nach unseren bisherigen Kenntnissen Herz, Lunge und Muskulatur an diesen Vorgängen nicht beteiligen. Jedoch entsteht eine spez.-dyn. Wirkung bei leberlosen Tieren nach Zufuhr von Kohlehydraten und Fett.

Die Bedeutung verschiedener anderer Faktoren für die s.d.W.

Die spez.-dyn. Wirkung ist eine inhärente biologische Eigenschaft der Zelle, sie ist jedoch bei differenzierten Organismen ein komplizierter, chemischer Vorgang, an dem mehrere Komponenten beteiligt sind und der zweifellos auch vegetativ-nervös und hormonal (hypophysär usw.) beeinflußt wird (19). Daß die s.d.W. eine inhärente biologische Eigenschaft der Zelle ist, wird am besten klar durch die Untersuchungen an Einzelligen und an Gewebsschnitten. Die meisten Autoren halten für das wichtigste Organ hinsichtlich der endokrinen Steuerung des Stoffwechsels die Schilddrüse, deren Hormon, das Thyroxin, die spezifische Funktion der Entfaltung der Oxydationsprozesse im Körper besitzt. Nächst der Schilddrüse haben die Hypophyse und die Geschlechtsdrüsen besondere Bedeutung für den Stoffwechsel. Ihre Rolle ist aber dabei ganz anderer Natur als die der Schilddrüse. Sie wirken nicht direkt, sondern ihre Wirkung erschöpft sich in vorübergehenden Reaktionsimpulsen auf die Schilddrüsensekretion. Sie beeinflussen mit größter Wahrscheinlichkeit auf diesem Wege die s.d.W. der Nahrungsstoffe. Näheres darüber bei Grafe (19), Nothhaas (49) und Houssay (25). Die regulierende Rolle des vegetativen Nervensystems wird von Abelin besonders stark betont. Er zeigte nämlich, daß die gesteigerte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems die s.d.W. erhöhe (1). Die Beziehung des vegetativen Nervensystems zur s.d.W. behandeln auch Versuche von Nakayama (48), Bahn (4) und Jahn (26).

Außer diesen Faktoren muß man andere anführen, die für das Zustandekommen der s.d.W. von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind, wie vor allem Alter und Geschlecht (bei Frauen ist die s.d.W. um ca. 6%—9% niedriger), Hunger und Ernährung, Überernährung (secundäre s.d.W. oder Luxusconsumption nach Grafe), die Art der vorausgegangenen Kost, Vitamine und schließlich klimatische Einwirkungen.

Theorien über den Mechanismus der spezifisch-dynamischen Wirkung des Eiweißes.

Die spez.-dyn. Wirkung ist ein allgemein biologischer Vorgang von größter Bedeutung für den lebenden Organismus, was schon daraus hervorgeht, daß er bei allen Organismen, vom Einzeller bis zum Menschen, festzustellen ist. Es ist äußerst wahrscheinlich, daß die s.d.W. in irgend einer Form mit den intermediären Prozessen bei der Nahrungsverarbeitung zusammenhängt. Es fragt sich nur, durch welche intermediären Vorgänge sie im Einzelnen bedingt ist. Im Folgenden werden eine Reihe von Theorien besprochen, die das Problem der s.d.W. in verschiedener Weise zu lösen versuchen. Nach Lundsgaard und Grafe können die Theorien in 4 Hauptgruppen zusammengefaßt werden:

I. Die Theorie der Verdauungsarbeit,
II. Die Plethora-Theorie,
III. Die Theorie der intermediären Umwandlungen des Aminosäurerestes nach Desaminierung, insbesondere mit Übergang in Kohlehydrate,
IV. Die Aminotheorie.

I. Die Theorie der Verdauungsarbeit.

Sie wurde von Zuntz und v. Mering, Tangl und Magnus-Levy vertreten. Zuntz und v. Mering haben auf Grund ihrer Versuche angenommen, daß die Darmarbeit zusammen mit der Arbeit der anhängenden Drüsen die Ursache der spez.-dyn. Wirkung ist; sie fanden nämlich eine geringe Stoffwechselsteigerung nach parenteraler Nahrungszufuhr, während die Stoffwechselsteigerung sich sehr stark erhöhen ließ durch vermehrte Darmarbeit infolge von Abführmitteln. Hierhin gehören auch die Versuche von Magnus-Levy (40), welcher Hunde mit Knochen fütterte und eine wesentlich größere Stoffwechselsteigerung fand, als dem Eiweißgehalt der Knochen entsprach. Diese Versuche wurden jedoch durch neuere Beobachtungen nicht bestätigt. Gegen die Tangl-

schen Versuche (Entfernung der Eingeweide) stehen die überzeugenden Untersuchungen an der Leber, deren Bedeutung wir oben hervorgehoben haben. Die Versuche von Zuntz und v. Mering wurden ferner entwertet durch die Beobachtungen von Benedict und Emmes (6), die feststellten, daß große Agargaben den Grundumsatz völlig unbeeinflußt ließen, sowie durch die gleichartigen Resultate von Grafe (16), nach Durchfällen mit übermäßigen Fettgaben. Allerdings kann man sich vorstellen, daß nach Abführmitteln vermehrte Muskelkontraktionen mit einer Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs entstehen können. Zu der Frage der Stoffwechselsteigerung nach parenteraler Eiweißzufuhr haben neuerdings Liebeschütz-Plaut und Schadow (32) neue Beobachtungen mitgeteilt; sie behaupten nämlich, daß durch intravenöse Zufuhr von Alanin und Glykokoll keine Umsatzsteigerung hervorgerufen würde. Gegen diese Beobachtungen stehen die Versuche von Grafe (17), Weiß und Rapport (66), die bei subkutaner und intravenöser Zufuhr von Glykokoll Stoffwechselsteigerung hervorrufen konnten. Schließlich hat Lundsgaard (33) bei narkotisierten Kaninchen und Katzen bei verschiedenen Zufuhrarten keinen Unterschied im Sauerstoffverbrauch gefunden. Damit hat die Theorie der Verdauungsarbeit alle ihre Stützen verloren, so daß man heute sagen kann, daß sie nur noch historische Bedeutung besitzt.

II. Die Plethoratheorie.

Sie ist in der Hauptsache von Voit und Lusk vertreten worden. Nach ihrer Annahme soll in den Geweben während der Resorptionsphase eine höhere Konzentration von Spaltprodukten bestehen, welche eine gesteigerte Oxydation hervorruft. Man hat einfach von einer Massenwirkung oder von einer Übertragung des Massenwirkungsgesetzes auf den lebenden Organismus gesprochen (Mangsfeld und Zorn). Lusk (35) hat beobachtet, daß die s.d.W. der Aminosäure bei total phlorrhidzindiabetischen Tieren, bei welchen die gesamte Energie der Aminosäuren in Gestalt von Glukose im Harn verloren geht, ungeschwächt bleibt; darauf gestützt lehnte Lusk diese Theorie als Erklärung der s.d.W. des Eiweißes ab. Lusk hat früher angenommen, daß diese Theorie zur Erklärung der s.d.W. der Kohlehydrate ausreiche; neuere Untersuchungen führten ihn jedoch später dazu (38), von dieser Theorie abzugehen und in der intermediären Umwandlung der Kohlehydrate den wesentlichen Anlaß der s.d.W. der Kohlehydrate zu sehen. Im einzelnen sind wir darauf bereits bei der Besprechung der spez.-dyn. Wirkung der Kohlehydrate eingegangen.

III. Die Theorie der intermediären Umwandlung des Eiweißmoleküls.

Sie wird als Ursache der s.d.W. von Fick, Rubner, Gigon, Lusk, Benedict, Geelmuyden, Meyerhof, von Müller, Abelin und Aubel vertreten. Sie stammt von Fick und Rubner, welch letzterer in seiner klassischen Abhandlung schreibt, daß die Theorie der Kohlehydratbildung der s.d.W. des Eiweißes und der N-haltigen Nahrungsstoffe überhaupt zugrunde zu legen sei und aus chemischen wie aus biologischen Gründen Beachtung verdiene (S. 389). In neuerer Zeit wurde von verschiedenen Seiten auf die Bedeutung der Kohlehydratbildung für die s.d.W. hingewiesen. Geelmuyden (20) schien es, als ob der intermediäre Stoffwechsel ganz überwiegend auf eine Neubildung von Kohlehydraten aus Nichtkohlehydraten, d.h. aus Eiweiß und Fett eingestellt sei. Sein Gedankengang ist etwa folgender: Er legt besonderes Gewicht auf die Annahme, daß Ketonkörper und ketogene Substanzen im Tierleib in Zucker umgewandelt werden können. Die Ketonkörper entstehen zwar, wie schon längst erkannt wurde, vorzugsweise aus Fett. Aber auch mehrere Aminosäuren des Eiweißmoleküls haben sich als Ketonbildner erwiesen. Die Aminosäuren (Dakin) trennen sich in 2 Gruppen, in Zuckerbildner und Ketonbildner; wenn nun auch die ketogenen Aminosäuren schließlich durch eine Ketonstufe in Zucker übergehen, so folgt daraus, daß der ganze oder jedenfalls fast der ganze N-freie Rest des Eiweißes, welcher nach der Desaminierung zurückbleibt, in Zucker übergehen muß. Das Hauptergebnis seiner Überlegungen ist demgemäß, daß die s.d.W. des Eiweißes und des Fettes dadurch entsteht, daß zur Vollführung der Zuckerbildung im intermediären Stoffwechsel eine chemische Arbeit erforderlich ist. Ein Teil dieser Arbeit wird voraussichtlich durch exotherme Reaktion bei der Zuckerbildung geleistet werden können; der Hauptteil entsteht aber durch Kohlehydratverbrennung und wird in beiden Fällen dem 2. thermodynamischen Hauptsatz zufolge nicht ohne Wärmeverlust vollbracht werden können. Dieser Wärmeverlust bildet eben die s.d.W. des Eiweißes und des Fettes. Meyerhof, Lohmann und Meier (45) haben mit der Warburg'schen Methode bei Rattenleberschnitten festgestellt, daß gewisse Aminosäuren eine s.d.W. haben und daß die Zunahme der Oxydation von einer Desaminierung begleitet wird. Nach Meyerhof und seinen Mitarbeitern kann ferner die s.d.W. des Eiweißes so erklärt werden, daß die desaminierten Aminosäuren in Gegenwart von Sauerstoff auf dem Weg über Milchsäure oder Brenztraubensäure zu Kohlehydraten synthetisiert werden. Ferner haben Versuche von

Abelin und Kobori (1) an phlorrhidzinvergifteten Ratten gezeigt, daß nach wiederholten Injektionen von Phlorrhidzin die s.d.W. des Fleisches meistens ganz beträchtlich ansteigt. Sie nehmen an, daß der erhöhte Bedarf an Kohlehydraten eine vermehrte Zuckerbildung aus Eiweiß veranlaßt und daß diese Vorgänge den allgemeinen Vorstellungen nach mit lebhaften exothermischen chemischen Reaktionen gekoppelt sind. Zu ähnlichen Schlüssen ist Aubel mit Hilfe der Thermodynamik gekommen (3). Reinweins (55) Versuche an Leberschnitten mit Alanin und Asparagin haben die oben zitierten Anschauungen von Geelmuyden und Meyerhof experimentell gestützt, insofern, als nach seiner Ansicht einer der wirksamen Faktoren beim Zustandekommen der s.d.W. die Synthese des Aminosäurenrestes zu Zucker sein kann.

Im Gegensatz zu diesen Anschauungen hat nun Terroine auf Grund seiner Versuche beobachtet, daß sämtliche Aminosäuren trotz der sehr verschiedenen N-freien Molekülbestandteile, aus welchen die betreffenden Kohlehydrate hervorgehen, den gleichen Energieverlust herbeiführen. Ferner führt nach seinen Beobachtungen eine aus verschiedenen N-freien organischen Säuren herrührende Kohlehydraterzeugung einen Energieverlust herbei, der demjenigen der Aminosäurenversuche irgendwie entspricht. Zu den gleichen Schlüssen wie Terroine kommt auch Lundsgaard (33), der bei seinen Versuchen mit N-freien Säuren keinen entsprechenden Sauerstoffverbrauch wie bei den Aminosäuren beobachten konnte.

Im Rahmen dieser Anschauungen zieht Grafe die Reiztheorie heran. Als erster hat Rubner von einer allgemeine Protoplasmareizung nach dem Zerfall des Eiweißstoffes gesprochen. Benedict (5) hat diese Anschauung durch die Beobachtung gestützt, daß die nach der Desaminierung entstandenen Ketosäuren vermöge ihres Säurecharakters einen oxydativen Reiz entfalten, ähnlich wie bei der diabetischen Acidose. Auch v. Müller (46) hat früher von einer allgemeinen Reizwirkung gesprochen und kürzlich angenommen, daß die s.d.W. mit Kohlehydratbildung aus Eiweiß zusammenhängt. Lusk nahm zuerst an, daß dieser Reiz von N-freien Produkten der Aminosäuren stammt, änderte jedoch später seine Ansicht dahingehend, daß wahrscheinlich die Umwandlung des Glykokolls in Traubenzucker die s.d.W. erzeugt (38).

IV. Die Aminotheorie.

Sie wird von Grafe, Terroine, Borsook und Lundsgaard vertreten. Entgegen der oben erörterten Theorie der intermediären Umwandlung des N-freien Teiles der Aminosäuren hat Grafe als erster die Theorie der NH_2-Gruppe und ihrer Umwand-

lung in den Vordergrund gestellt. Seine Schlußfolgerungen sind folgende: Eine s.d.W. der Aminosäuren läßt sich erst nach ihrer Desaminierung feststellen. Das Ausmaß ihrer dynamischen Wirkung hängt vom Stickstoff-, nicht von ihrem Kaloriengehalt ab, da sogar anorganische Ammoniumsalze ebenfalls einen dynamischen Effekt hervorrufen. Nicht der Desaminierungsvorgang als solcher, der nur eine geringe Wärmetönung aufweist, sondern das interkurrent entstehende Ammoniak veranlaßt nach Grafe die Reizwirkung. Diese Anschauungen wurden später von Terroine und Bonnet (65) bestätigt. Die beiden letzteren Autoren stellten außerdem fest, daß der Quotient $\frac{\text{s.d.W.}}{\text{Desaminierung}}$ eine fast konstante Größe ist. Lundsgaard vermutet auf Grund seiner Untersuchungen, daß die s.d.W. einerseits mit dem Desaminierungsprozeß zusammenhängt, andererseits hält er aber auch die Harnstoffsynthese für wesentlich an diesem Vorgang beteiligt (33). Borsook und Keighley (11) glauben, daß die s.d.W. teils auf der Harnstoffsynthese beruht, teils durch die Ausscheidung der N-Substanzen durch die Niere bedingt ist. Mit anderen Worten: Die Anschauungen, die wir eben erwähnten, gehen dahin, daß das Ammoniak mit seinen Reizwirkungen, der Desaminierungsvorgang und die Harnstoffsynthese für das Zustandekommen der s.d.W. verantwortlich sind. Gegen diese Theorien sind nun eine Reihe von experimentellen Tatsachen angeführt worden. Lusk (35) fand in seinen Versuchen, daß zwar Glykokoll und Alanin starke s.d.W. haben, dagegen Asparaginsäure und Glutaminsäure, die ja auch eine Aminogruppe enthalten, unwirksam sind. Szakall führte allerdings das Fehlen der s.d.W. durch Glutaminsäure auf eine Schädigung der Lebertätigkeit zurück. Weiter fand Lusk zusammen mit Atkinson (36), daß auch die dem Alanin entsprechende Oxysäure, die Milchsäure, eine s.d.W. fast ebenso stark wie das Alanin selbst hat. Schließlich hat Lusk nachgewiesen, daß auch Glykolsäure und Essigsäure eine s.d.W. entfalten. Lusk meinte deswegen, daß der chemische Reiz, welcher die Umsatzsteigerung bewirkt, von den bei der Desaminierung abgespaltenen N-freien Produkten der Aminosäuren, nicht dagegen von den Aminosäuren selbst oder von den in denselben enthaltenen Ammoniakresten herrührt. Weiter haben Krebs und Henseleit (29) bei ihren grundlegenden Versuchen über die Harnstoffbildung aus Ammoniak und die katalytische Wirkung des Ornithins auch den Sauerstoffverbrauch mitgemessen. Im Zusammenhang mit der Harnstoffbildung haben sie keinen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs finden können. Auch Reinwein erreichte bei seinen Versuchen an Leberschnitten nach der Warburg'schen Methodik keinen dyna-

mischen Effekt mit Ammoniak. Die Versuche von Oberdisse und Eckardt (51) haben gleichfalls klar gezeigt, daß, wenn man der isolierten durchströmten Hundeleber Ammoniak anbietet, sich die Harnstoffbildung auf das 2,5fache des Nüchternwertes steigern läßt, dabei besteht aber keine Parallelität zwischen Harnstoffneubildung und Sauerstoffverbrauch der Leber, und es läßt sich der Schluß ziehen, daß die Harnstoffbildung kein Faktor beim Zustandekommen der spez.-dyn. Wirkung des Eiweißes ist. Entgegen Borsook's Anschauungen haben früher Grafe und Lusk und kürzlich die Versuche von Eaton (15) gezeigt, daß die Ausscheidung von zugeführtem Harnstoff keine Steigerung des Stoffwechsels bedingt. Ähnlich hat auch Oberdisse (50) bei zwei Versuchen an isolierten Nieren beobachtet, daß sich durch Zufuhr von Aminosäuren auch dann ein dynamischer Effekt erzielen ließ, wenn die Nieren gar keinen Urin produzierten, also anurisch waren. Gegen die Anschauung, daß der Quotient $\frac{\text{Extrakalorien}}{\text{N-Zufuhr}}$ eine Konstante ist, wurden kürzlich von Szakall (64) auf Grund seiner Beobachtungen Einwände erhoben. Er weist auch auf die Tatsache hin, daß ein Teil der Aminosäuren den Körper unverändert durch die Nieren verläßt, ein anderer Teil wieder retiniert wird, ohne desaminiert zu werden. Schließlich läßt sich auf Grund unserer unten beschriebenen Versuche annehmen, daß das Zustandekommen der s.d.W. der Aminosäuren und damit der Eiweißkörper mit dem Schicksal der N-freien Reste zusammenhängt.

Experimenteller Teil.*

Unsere sämtlichen Versuche wurden an der isolierten Hundeleber vorgenommen. Der Vorteil der Untersuchung an isolierten Organen besteht darin, daß die steuernden Einflüsse des Nervensystems und der innersekretorischen Faktoren in Fortfall kommen. Dagegen ist bei Untersuchungen am ganzen Organismus die Bedeutung der Leber kaum zu erkennen. Andere Methoden, wie die Angiostomie-Methode, die die Leber in ihren natürlichen Bedingungen beläßt, hat den entscheidenden Nachteil, daß das Minutenvolumen des Blutdurchflusses, dessen Kenntnis für weitere Schlußfolgerungen notwendig ist, nicht erfaßt werden kann. Auch die Methode mit erhaltener Leberinnervation nach Staub hat keine größeren Vorteile als die Methode bei völlig isolierten Organen. Die Kombination der Leber mit einem Herz-Lungen-Präparat scheint nicht besonders geeignet zu sein. Trotz aller Vorsichtsmaßnahmen, wie Temperaturkonstanz, physiologischem Durchströmungsdruck, genügender Arterialisierung des Blutes, Vermeidung von gerinnungshemmenden Substanzen usw. gelingt es nur für einige Stunden, ein solches isoliertes Organ funktionstüchtig zu erhalten. In manchen Fällen bleibt die Leber zwar makroskopisch unverändert, aber meistens bildet sich im Laufe des Versuches ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Leberödem heraus. Bei langer Durchströmungsdauer kommt es manchmal zu leichten autolytischen Vorgängen in der Leber. Über die Beteiligung der einzelnen Organe beim Abbau der N-freien Substanzen, die nach der Desaminierung entstehen, ist wenig bekannt. Meyerhof (45) hat Versuche am Skelettmuskel und Zwerchfell durchgeführt. Über die Bedeutung der Leber für diese Funktionen ist bis jetzt noch nichts berichtet worden. Für diese Prüfung liegen die besten Versuchsbedingungen zweifellos bei der Verwendung der isolierten durchströmten Leber vor. In unseren Versuchen haben wir die Aminosäure Alanin und die nach ihrer oxydativen Desaminierung entstehenden Abbauprodukte, nämlich Brenztraubensäure, Acetaldehyd und die Essigsäure untersucht. Andererseits haben wir die aus Brenztraubensäure oder nach hydrolytischer Desaminierung des Alanins ent-

* Gemeinsam durchgeführt mit Dozent Dr. Oberdisse. — Ausführliche Publikation: Z. f. d. ges. exp. Med. **102**. 374. (1938).

stehende Milchsäure geprüft. Ferner wurde das Abbauprodukt des Glykokolls, die Glykolsäure und schließlich die dem Alanin entsprechende Fettsäure, die Propionsäure, untersucht. Diese Substanzen wurden der isolierten Hundeleber zugeführt. Einige der obigen Substanzen wurden auch von Lusk und Lundsgaard untersucht, allerdings am ganzen Organismus.

Methodik.

Die von uns angewandte Methodik wurde von Dr. Oberdisse im Laboratorium der Universitätsklinik Würzburg eingeführt und verhält sich im einzelnen wie folgt (51): Die beiden Hunde, die wir zur Herstellung des Leberpräparates brauchten, waren mindestens seit 18 Stunden nüchtern. Der erste Hund, von dem die Leber stammte, hatte etwa ein Gewicht von 10—15 kg, der zweite Hund, der als Blutspender diente, war möglichst groß, bis zu 35 kg. Die Entblutung wurde am vorhergehenden Nachmittag vorgenommen. An den ersten Aderlaß schloß sich eine Transfusion von Ringerlösung an, darauf nahmen wir einen nochmaligen Aderlaß vor. Das Blut wurde ohne Zusatz von gerinnungshemmenden Substanzen defibriniert, arterialisiert und über Nacht im Eisschrank aufbewahrt. Durch diese Maßnahme wird ein großer Teil der vasoaktiven konstriktorischen Substanzen zerstört, so daß bei dem nachfolgenden Versuch kein übermäßiger Gefäßwiderstand besteht. Das Spendetier wurde mit Morphium-Äther, das Versuchstier mit Pernokton (0,5 ccm 10% pro kg) narkotisiert. Die Präparation gestaltete sich folgendermaßen: Eröffnung von Thorax und Bauchhöhle in Narkose mittels eines langen Medianschnittes. Beatmung der Lunge durch eine Palmer-Pumpe. Durchschneidung der Nn. phrenici. Durchschneidung des Zwerchfells mit Blutstillung. Lose Ligatur um die Bauchaorta unterhalb des Zwerchfells. Doppelte lose Ligatur um Ven. cav. inf. zwischen Ven. hep. und Ven. renalis. Doppelte lose Ligatur um die Ven. cav. inf. oberhalb des Zwerchfells. Mobilisation der Leber soweit wie möglich mit den notwendigen Unterbindungen. Präparation des Ductus choledochus, der Ven. portae und der Art. hep. mit doppelter loser Ligatur. Unterbindung von Art. und Ven. pancreatio-duodenalis. Jetzt werden die Fäden um die Bauchaorta und die Ven. cav. unterhalb des Zwerchfells zugezogen, in die Ven. cav. inf. oberhalb des Zwerchfells wird eine Kanüle eingebunden, desgleichen in Pfortader und Leberarterie. Darauf wird die Leber mit geringem Druck ganz kurz in situ mit körperwarmer Ringerlösung durchströmt, aus ihrem Bett genommen und schnell an die Apparatur angeschlossen. Sie liegt hier von feuchtem Mull bedeckt auf einem Warmwassertrichter, der sie von unten

erwärmt. Eine Heizsonne erwärmt sie auch von oben. Die produzierte Galle fließt durch eine Choledochus-Kanüle in ein Gefäß.

Die Apparatur (s. Abb. 1) ist folgendermaßen angeordnet: Das Lebervenenblut, das aus der Cav. inf. in den Warmwassertrichter (W.Tr.) abfließt, läuft durch eine künstliche Lunge (Oxygenator nach Hooker [Oxyg.]). Es wird hier arterialisiert, dadurch, daß es an den Wänden als dünner Film in einer reinen Sauerstoffatmosphäre herabläuft. Aus dem darunter befindlichen Reservoir wird es durch eine Dale-Schuster-Pumpe angesaugt und z.T. unter einem

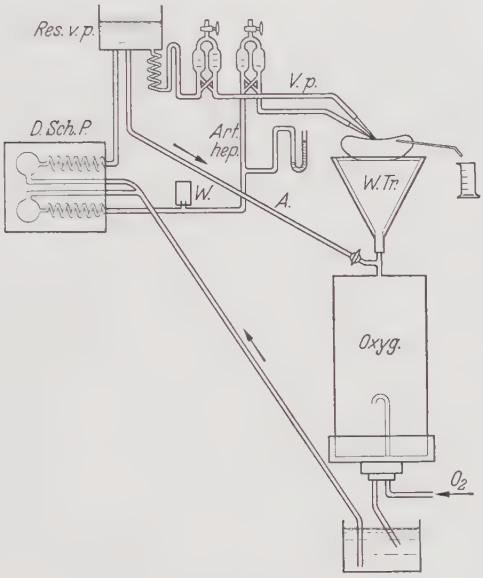

Abb. 1.
Anordnung der Apparatur.
Blutstrom in Richtung der Pfeile. D.Sch.P. Dale-Schuster-Pumpe. Res.v.p. Reservoir der Ven. port. W.Tr. Warmwassertrichter. Oxyg. Oxygenator nach Hooker. W. Windkessel. A. Kurzschluß.

Druck von 100 bis 120 mm Hg zur Leberarterie geführt, z. T. in das Pfortaderreservoir gehoben, von wo es unter einem Druck von etwa 20 ccm H_2O in die Pfortader einfließt. Diese niedrigen Durchströmungsdrucke sind von wesentlicher Bedeutung. Vor dem Einfluß in die Lebergefäße passiert das Blut Thermostaten, die es auf Körpertemperatur erwärmen, und je eine Stolnikov-Stromuhr, die eine Ablesung des Minuten-Volumens ohne Unterbrechung des Blutstroms erlaubt. Ein Teil des Blutes im Pfortaderreservoir (Res. v. p.) fließt unter Umgehung der Leber durch A nochmals durch die künstliche Lunge und wird von dort wieder durch die Pumpe emporgehoben. Auf diese Weise wird das Blut, je nach

Größe des Durchflusses, mehrfach arterialisiert, bevor es der Leber angeboten wird. Wie man sieht, wird die Leberarterie, den physiologischen Verhältnissen entsprechend, rhythmisch pulsierend, die Pfortader dagegen kontinuierlich mit niedrigem Druck durchströmt. Ein Nachteil dieser Anordnung besteht darin, daß die Pfortader, wie bei jeder Leberdurchströmung mit arteriellem Blut durchströmt wird (siehe unten!). Die Durchströmungsdrucke wurden mittels Hg-Manometers gemessen. Die Blutentnahmen zur arteriovenösen Differenzbestimmung erfolgten mittels Spritze unter Paraffin aus der Venen-Kanüle einerseits und aus den beiden Zuführungsschläuchen für Pfortader und Art. hep. andererseits, so daß jeweils 3 Entnahmen vorgenommen wurden. Die sonstigen Blutentnahmen erfolgten aus dem unten stehenden Reservoir.

Die Leberdurchströmungen erstreckten sich etwa über 3—4 Stunden. In manchen Fällen wurde der Versuch durch auftretendes Leberödem beendigt, in anderen Fällen war die Leber bei Abbruch des Versuches noch völlig funktionstüchtig. — In allen Versuchen achteten wir sorgfältig auf niedrige Durchströmungsdrucke. Bei frühzeitig auftretendem Ödem wird man manchmal jedoch gezwungen, die Drucke heraufzusetzen, um ein Absinken des Minuten-Volumens zu vermeiden. Treten Spontanschwankungen des Minuten-Volumens auf, so kann man sie sehr leicht durch kleine Druckänderungen korrigieren. Aus unseren Tabellen geht hervor, daß Konstanz des Durchflusses stets zu erreichen war, auch nach Zugabe der zu untersuchenden Substanzen. Natürlich darf man nach einer solchen Korrektur des Blutdurchflusses nicht sofort anschließend eine Sauerstoffanalyse entnehmen, sondern muß warten, bis ein Ausgleich eingetreten ist. Die untersuchte Substanz wurde, falls es sich um eine Säure handelte, stets als Natriumsalz zugesetzt, und zwar stark verdünnt mit Ringer-Lösung, etwa im Laufe von 10 bis 15 Minuten, um unnötige Gefäßreaktionen zu vermeiden.

Wir stellten den Einfluß dieser Substanzen auf den Sauerstoffverbrauch der Leber fest und nahmen außerdem auch in den meisten Fällen Bestimmungen des Harnstoffs und der Aminosäuren im Blut und des Blutzuckers vor. Der Sauerstoffverbrauch wurde aus Minutenvolumen und arterio-venöser Differenzbestimmung nach van Slyke und Neill berechnet, der Amino-Stickstoff wurde nach van Slyke, der Harnstoff nach Parnas und Heller, der Blutzucker nach Hagedorn-Jensen bestimmt. Es wurden stets Doppelbestimmungen vorgenommen.

Ergebnisse.

Im Ganzen stellten wir 16 Leberpräparate her. Jede der erwähnten Substanzen untersuchten wir an je einem Präparat. Lang ausgedehnte Vorperioden sind von größter Wichtigkeit. Nach Ablauf von 3 bis 4 Stunden muß der Versuch abgebrochen werden. Die Substanz wurde zu Beginn der dritten Stunde dem Blut langsam zugesetzt. Die Lebergewichte lagen zwischen 250 g — 460 g, das Minutenvolumen im Mittel bei 250 ccm, das entspricht einem Durchblutungskoeffizienten von 0,78 ccm pro g Organgewicht. Der O_2-Verbrauch der Leber lag zwischen 38,6 ccm und 9,6 ccm pro kg und pro Minute. Von 16 Versuchen ergab sich für die Vorperiode ein Mittelwert von 20,5 ccm O_2 pro kg und pro Minute. Nach Beendigung der Präparation warteten wir 90—100 Minuten, da sich erst dann Konstanz der Werte zeigte. Aber auch später sinken die O_2-Werte noch etwas ab. Wie schon erwähnt, wurde das Minuten-Volumen möglichst konstant gehalten. Keiner unserer Versuche spricht aber dafür, daß sich der O_2-Verbrauch der Leber proportional dem Minuten-Volumen verhält, wenn man von extremen Werten absieht.

Alanin. Wir haben an erster Stelle das dl-Alanin (α-Aminopropionsäure) untersucht, da diese eine der wichtigsten Aminosäuren ist und eine große Anzahl der übrigen Aminosäuren, sowohl die aliphatischen wie die aromatischen, Substitutionsprodukte derselben sind. Außerdem sind wir über den Abbauweg des Alanins relativ gut unterrichtet (Neubauer, Knoop u. a.). Das Alanin ruft in einer Konzentration von 17,7 mg % Aminostickstoff eine maximale Steigerung des Sauerstoffverbrauchs von + 26 % nach 48 Min. hervor. Nach 70 Min. war der Sauerstoffverbrauch noch um 13,5 % erhöht (Tab. 1). Die angegebene Konzentration der Aminosäure entspricht bei einer Blutmenge von 2500 ccm einer molaren Konzentration von $\frac{m}{90}$. Bei einem weiteren Versuch mit doppelter Konzentration $\frac{m}{45}$ ergab sich eine Steigerung von +8,5 %. Die Harnstoffneubildung stieg durch den Zusatz von Alanin ganz bedeutend und zwar um das 3,2fache des Nüchternwertes an. Während der Vorperiode haben wir bei der Verwendung von Nüchternblut immer, mit einer Ausnahme (s. u.), Harnstoffneubildung feststellen können, wie sie auch Löffler mit seiner letzten verbesserten Methodik gefunden hat. Die Ergebnisse dieser Versuche sind ähnliche wie die von Bornstein und Röse (10). Die beiden letzteren Autoren verwandten jedoch Glykokoll anstatt Alanin.

Tabelle 1. Versuch Nr. 12. Blutmenge

Zeit in Minuten	Minutenvolumen arteriell ccm	Minutenvolumen ven. port. ccm	Minutenvolumen Summe ccm	Arterieller Druck mm Hg	Venöser Druck cm H_2O	O_2-Verbrauch ccm / Min.
0						Präparat
60				130	29	
87	64	100	164	130	29	
90	67	101	168	100	20	6,42
127	84	86	170	100	20	
130	84	86	170	100	20	4,72
131–139 ↙ 0	2,5 g dl-Alanin = 17,7 mg-% Amino-N $\left(\frac{\text{mol.}}{90}\right)$					
13	84	89	173	100	20	
23				100	20	
39	93	80	173	100	20	
48	98	78	176	100	20	7,02
70	98	68	166	100	20	6,31

Tabelle 2. Versuch Nr. 11. Blutmenge

Zeit in Minuten	Minutenvolumen arteriell ccm	Minutenvolumen ven. port. ccm	Minutenvolumen Summe ccm	O_2-Verbrauch ccm / Min.	O_2-Verbrauch ccm / kg · Min.
0					Präparat
81	84	63	147		
95	87	68	155	6,52	15,9
99	92	62	154		
123	94	62	156	7,40	18,0
126—133 ↙ 0	2,29 g Brenztraubensäure $\left(\frac{\text{mol.}}{110}\right)$ als Natriumsalz				
19	101	50	151	11,70	28,5
26					
47	112	40	152	10,70	26,1
66	107	51	158	11,00	26,8
68					

Brenztraubensäure. Über die starke spez.-dyn. Wirkung dieser Substanz ist schon früher von Oberdisse und Eckardt bei Untersuchungen an isolierten Nieren berichtet worden (50). Auch an der Leber ließ sich nach Zugabe dieser Säure ein starker Sauerstoffmehrverbrauch nachweisen. Wir führten die Brenztrau-

2300 ccm. Lebergewicht 259 g.

O_2-Verbrauch $\frac{ccm}{kg \cdot Min.}$	Steigerung %	Blut-Harnstoff mg-%	Harnstoff-anstieg $\frac{mg}{Min.}$	Harnstoff-anstieg $\frac{mg}{kg \cdot Min.}$	Änderung
beendet					
		65,3			
24,8	21,5				
18,2		76,4	3,93	15,2	
in 50 ccm Ringer-Lösung					
		81,1	4,53	17,5	1,15 fach
27,1	+ 26				
24,4	+ 13	106,0	12,6	48,6	3,2 fach

2870 ccm. Lebergewicht 410 g.

Steigerung %	Blut-Harnstoff mg-%	Harnstoff-anstieg $\frac{mg}{Min.}$	Harnstoff-anstieg $\frac{mg}{kg \cdot Min.}$	Amino-N im Blut mg-%
beendet				
	45,0			9,08
17,0				
	45,0	0	0	9,24
in 50 ccm Ringer-Lösung				
+ 68				
	55,9	8,75	21,3	
+ 54				
+ 58	59,2	2,38	5,8	
				9,88

bensäure als Natriumsalz in einer Menge zu, daß etwa eine Konzentration von $\frac{m}{100}$ im Blut entstand. Ganz genau kann man diese Konzentration nicht berechnen, weil die Menge Blut, die bei Anschluß der Leber im Organ vorhanden ist, nur geschätzt werden

Tabelle 3. Versuch Nr. 24. Blutmenge

Zeit in Minuten	Minutenvolumen arteriell ccm	Minutenvolumen ven. port. ccm	Minutenvolumen Summe ccm	O_2-Verbrauch $\frac{ccm}{Min.}$	O_2-Verbrauch $\frac{ccm}{kg \cdot Min.}$	Steigerung %
0						Präparat
85	72	72	144			
93	69	75	144			
104	67	75	142	3,69	16,8	18,2
117	67	78	145	4,33	19,7	
120—122 ↙ 0	2,84 g Acetaldehyd $\left(\frac{mol.}{40}\right)$ in 50 ccm					
8	24	134	158			
34	74	71	145	4,72	21.5	+ 18
59	80	64	144	4,73	21,5	+ 18

Tabelle 4. Versuch Nr. 16. Blutmenge

Zeit in Minuten	Minutenvolumen arteriell ccm	Minutenvolumen ven. port. ccm	Minutenvolumen Summe ccm	O_2-Verbrauch $\frac{ccm}{Min.}$	O_2-Verbrauch $\frac{ccm}{kg \cdot Min.}$
0					Präparat
88	124	114	238		
98	124	120	244		
109	128	120	248	6,45	20,2
126	120	125	245	5,00	15,6
128—135 ↙ 0	2,22 g Essigsäure $\left(\frac{mol.}{100}\right)$ als Natriumsalz				
23	120	122	242	8,73	27,3
29	138	95	233		
52	153	86	239	8,45	26,4
82	156	68	224	9,00	28,1

kann. Die maximale Steigerung des Sauerstoffverbrauchs nach 19 Min. beträgt 68%. Nach 66 Min. ist noch eine Steigerung von 58% nachzuweisen (Tab. 2). Bei einem anderen Versuch betrug nach Brenztraubensäure die Oxydationssteigerung 40% nach 15 Min., 27% nach 51 Min. Nach der Zufuhr von Brenztraubensäure war die Harnstoffbildung kräftig gesteigert. Nur bei einem dieser Versuche war während der Vorperiode ausnahmsweise keine Harnstoffneubildung vorhanden. Auf jeden Fall geht diese Geschwindigkeit der Harnstoffneubildung nicht parallel dem Sauerstoffverbrauch. Die Bedeutung dieser Tatsache wird weiter unten erörtert.

2380 ccm. Lebergewicht 220 g.

Blut-Harnstoff mg-%	Harnstoffanstieg mg Min.	Harnstoffanstieg mg kg · Min.	Änderung	Blutzucker mg-%	Amino-N im Blut mg-%
beendet					
33,7				121	7,88
				122,5	8,11
35,2	1,58	7,2		123,5	
Ringer-Lösung					
40,5	8,05	36,6	5,1 fach		8,20
42,0	1,82	8,3	1,2 „		
42,7	2,70	2,7	0,4 „	128,0	8,37

3700 ccm. Lebergewicht 320 g.

Steigerung %	Blut-Harnstoff mg-%	Harnstoffanstieg mg Min.	Harnstoffanstieg mg kg · Min.	Änderung
beendet				
	48,8			
17,9	49,5	0,89	2,78	
in 50 ccm Ringer-Lösung				
+ 52	56,2	6,57	20,5	7,4 fach
+ 47				
+ 57	57,0	0,57	1,78	0,64 „

Acetaldehyd. Diese Substanz veranlaßte einen geringen Sauerstoffmehrverbrauch der Leber. Bei höherer Konzentration von $\frac{m}{40}$ stieg der Sauerstoffverbrauch auf 18% an (Tab. 3). Diese Erhöhung war von lang anhaltender Dauer. Bei niedriger Dosierung dagegen, etwa $\frac{m}{180}$, war die Stoffwechselsteigerung nicht eindeutig und die Werte schwankend. Da Acetaldehyd eine toxische Substanz ist und Gefäßreaktionen an der isolierten Leber hervorruft, waren diese Untersuchungen schwer zu deuten. Aber in allen Versuchen hat die

Tabelle 5. Versuch Nr. 15. Blutmenge

Zeit in Minuten	Minutenvolumen arteriell ccm	Minutenvolumen ven. port. ccm	Minutenvolumen Summe ccm	O_2-Verbrauch ccm / Min.	O_2-Verbrauch ccm / kg · Min.
0					Präparat
77	121	124	245		
90	120	129	249	10,7	27,4
106	120	132	252		
120	117	127	244	10,4	26,7
123—131 ↙ 0	2,40 g Milchsäure $\left(\frac{\text{mol.}}{100}\right)$ als Natriumsalz				
15	120	128	248	11,1	28,6
51	120	130	250	10,5	26,9
60					
82	120	122	242	11,2	28,9
84					

Gefäßverengerung 15 Min. nach der Zugabe des Acetaldehyds aufgehört. Die Zufuhr von Acetaldehyd steigert die Harnstoffneubildung selbst bei niedriger Dosierung. Die Harnstoffneubildung stieg auf das Doppelte. Nach Zugabe von Acetaldehyd stieg gleichzeitig auch der Blutzucker.

Essigsäure. Die Essigsäure ruft als Natriumsalz in einer Konzentration von $\frac{m}{100}$ bis $\frac{m}{30}$ an der Leber einen starken Sauerstoffmehrverbrauch von 57% hervor, der bis zum Ende des Versuches andauert (Tab. 4). Bei einem anderen Versuch betrug die Stoffwechselsteigerung 35%. Lusk (37) und Lundsgaard (33) haben auch am Gesamtorganismus einen deutlichen Sauerstoffmehrverbrauch durch Essigsäure gezeigt. Auch nach Zugabe von Essigsäure stieg der Harnstoff im Blute stark an, auf das 7,4fache. Der Blutzucker stieg in unseren Versuchen nach Zugabe von Essigsäure etwa gleichmäßig an. Die Essigsäure scheint bei der Zuckerbildung nicht beteiligt zu sein, eine Tatsache, die auch Ringer und Lusk (56) am Phlorrhidzin-Hund gefunden haben.

Milchsäure. Die Milchsäure hat bei unseren Versuchen keinen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs hervorgerufen. Der unwesentliche Anstieg fällt in die Fehlergrenzen (Tab. 5). Auch bei höherer Kon-

3000 ccm. Lebergewicht 390 g.

Änderung %	Blut-Harnstoff mg-%	Harnstoffanstieg mg Min.	Harnstoffanstieg mg kg · Min.	Änderung
beendet				
27,0	49,5			
	53,2	3,67	9,42	
in 30 ccm Ringer-Lösung				
— 5,7				
— 0	60,7	3,17	8,13	0,9 fach
— 5,9	65,0	5,42	13,9	1,5 „

zentration von $\frac{m}{40}$ konnten wir keinen Anstieg finden. Nach Zugabe von Milchsäure ist die Harnstoffneubildung nicht besonders groß, nur in einem Versuch stieg sie von 4,4 mg auf 25,8 mg pro kg und pro Minute an, um nach einer Viertelstunde wieder abzufallen. Dabei wurde keine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs beobachtet. Lusk (37) fand am ganzen Organismus bei einer Menge von 4,8 g eine Steigerung um 2,7 Kal. pro Stunde, was einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs um 15% entspricht. Dieses Ergebnis ist von Lundsgaard nicht bestätigt worden, welcher die Zufuhr von Natriumlaktat bei Hunden studiert hat. Sein Ergebnis steht also im Einklang mit den Versuchen an der isolierten Leber. Zur Zuckerbildung nach Zugabe von Milchsäure können wir bei unserer Versuchsanordnung keinen Beitrag liefern.

Tabelle 6. Versuch Nr. 17. Blutmenge

Zeit in Minuten	Minutenvolumen arteriell ccm	Minutenvolumen ven. port. ccm	Minutenvolumen Summe ccm	O_2-Verbrauch ccm / Min.	O_2-Verbrauch ccm / kg · Min.
0					Präparat
80	40	82	122		
93	46	85	131	5,00	33,4
110	48	80	128	4,82	32,1
130	75	54	129	3,83	25,5
132—143 ↙ 0	2,55 g Glykolsäure $\left(\frac{\text{mol.}}{100}\right)$ als Natriumsalz in 50 ccm				
19	58	67	125	3,25	21,7
30					
67	40	83	123	3,13	20,9
84	27	56	83	2,72	18,2

Tabelle 7. Versuch Nr. 26. Blutmenge

Zeit in Minuten	Minutenvolumen arteriell ccm	Minutenvolumen ven. port. ccm	Minutenvolumen Summe ccm	O_2-Verbrauch ccm / Min.	O_2-Verbrauch ccm / kg · Min.	Steigerung %	Blut-Harnstoff mg-%
vorher							
0							Präparat
80	87	55	142				
89	88	52	140				27,0
101	91	48	139	4,28	11,7	11,35	
113	90	57	147	4,00	11,0		31,5
115—127 ↙ 0	1,99 g Propionsäure $\left(\frac{\text{mol.}}{100}\right)$ als Natriumsalz in 50 ccm						
12	87	58	145	5,03	13,8	+ 22	
14							
42	91	50	141	5,22	14,3	+ 26	33,0
64	88	55	143	5,80	15,9	+ 40	

Glykolsäure. Wie die Milchsäure erzeugt auch die Glykolsäure als Natriumsalz bei unseren Versuchen sowohl in geringer, als auch in großer Konzentration von $\frac{m}{100}$ und $\frac{m}{40}$ keine Stoffwechselsteigerung. Dagegen geht aus der vorliegenden Tabelle 6 hervor, daß der Sauerstoffverbrauch der Leber niedriger geworden ist. Andererseits steigt die Harnstoffneubildung um das 12,8fache nach 87 Minuten. Der Blutzucker blieb nach der Zugabe von Glykolsäure unverändert. Die Ergebnisse unserer Versuche nach Zugabe von Glykolsäure in Bezug auf den Stoffwechselverbrauch steht in Übereinstimmung mit Lusk (37) und Lundsgaard (33). Sie fanden keine deutliche Stoffwechselsteigerung am ganzen Organismus.

3350 ccm. Lebergewicht 150 g.

Blut-Harnstoff mg-%	Harnstoffanstieg $\frac{mg}{Min.}$	Harnstoffanstieg $\frac{mg}{kg \cdot Min.}$	Änderung	Blutzucker mg-%	Amino-N im Blut mg-%
beendet					
43,5				213	6,23
44,2	0,54	3,60		223	
Ringer-Lösung					
45,0	0,70	4,67	1,3 fach	227	6,60
				228	
56,2	6,85	45,7	12,8 „		6,99

2700 ccm. Lebergewicht 365 g.

Harnstoffanstieg $\frac{mg}{Min.}$	Harnstoffanstieg $\frac{mg}{kg \cdot Min.}$	Blutzucker mg-%	Blutzuckeranstieg $\frac{mg}{Min.}$	Blutzuckeranstieg $\frac{mg}{kg \cdot Min.}$	Änderung	Amino-N im Blut mg-%
		100,5				
beendet						
		203				8,05
5,54	10,8	217	17,3	47,3		
Ringer-Lösung						
		221	3,9	10,8		8,18
0,71	1,95	240	18,2	50,0	1,1 fach	
		267	33,6	90,2	1,9 „	8,85

Propionsäure. Die Propionsäure rief in einer Konzentration von $\frac{m}{100}$ nach 64 Minuten eine starke Sauerstoffsteigerung bis +40% hervor (Tab. 7).

In höherer Konzentration von $\frac{m}{40}$ blieb der Sauerstoffverbrauch etwa konstant; offensichtlich war die optimale Dosierung überschritten und eine Leberschädigung eingetreten. In sämtlichen Versuchen fand keine Harnstoffneubildung nach Zugabe der Propionsäure statt, im Gegensatz zum Sauerstoffverbrauch, der höhere Werte zeigte. Der Blutzucker stieg nach Zugabe der Propionsäure einmal um das zweifache und in einem anderen Versuch um das 4,6fache an. Demnach stimmen die Ergebnisse unseres Versuches mit sonstigen früheren Berichten hinsichtlich der Zuckerbildung aus Propionsäure am intakten Organismus überein.

Besprechung und Zusammenfassung.

Wie aus den Versuchen an der isolierten durchbluteten Leber hervorgeht, hat das Alanin eine s.d.W., die der des Glykokolls nicht nachsteht (s. Bornstein und Röse!). Weiterhin ergibt sich, daß die nach der Desaminierung entstehenden N-freien Substanzen, Brenztraubensäure, Acetaldehyd und Essigsäure ebenfalls eine sehr starke s.d.W. entfalten. Eine ähnliche Wirkung zeigt auch die Propionsäure. Dagegen konnte bei Anwendung von Milchsäure und Glykolsäure keine s.d.W. festgestellt werden. Ferner ließ sich bei unseren Versuchen zeigen, daß unter der Einwirkung N-freier Substanzen eine Vermehrung der Harnstoffbildung festzustellen ist. Letztere hängt wohl mit der Steigerung der Oxydationsprozesse zusammen, die gewissermaßen die Voraussetzung für die Harnstoffmehrproduktion schafft. Für die Harnstoffsteigerung durch Acetaldehyd kann die gefäßverengernde Wirkung des Mittels, welche eine plötzliche Ausschüttung bewirkte, verantwortlich gemacht werden. Die Erhöhung der Harnstoffbildung durch die Zufuhr von N-freien Substanzen ist nur von kurzer Dauer und kann nicht mit der Harnstoffbildung aus Alanin oder Ammoniakkarbonat verglichen werden; diese letzte dauert ausnahmslos in allen Fällen viel länger an. Die Harnstoffneubildung nach Zufuhr des Alanins und N-freier Substanzen geht nicht parallel dem Sauerstoffverbrauch der Leber. Diese zeigte sich auch bei den Versuchen an isolierter Leber mit Ammoniakzufuhr, bei denen ebenfalls keine Parallelität zwischen Harnstoffneubildung und O_2-Verbrauch beobachtet werden konnte. Am deutlichsten zeigte sich dieses bei unseren Versuchen mit Glykolsäure, wobei trotz einer Steigerung der Harnstoffbildung um das 12,8fache, keinerlei Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs festgestellt werden konnte. Die Harnstoffsynthese ist demnach ein vorwiegend endothermischer und nicht ein oxydativer Vorgang, wie es von Hofmeister behauptet worden ist. Auf Grund unserer Versuche können wir nicht feststellen, ob die zugeführten N-freien Substanzen in Kohlehydrate umgewandelt werden, da die isolierte Leber zum Studium dieser Frage nicht geeignet ist. Aus unseren Untersuchungen kann geschlossen werden, daß die bei der Desaminierung der Aminosäuren verbleibenden N-freien Substanzen eine wesentliche Rolle bei dem Zustandekommen der s.d.W. spielen. In diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungen über die Wirkung des Ammoniaks an isolierter Leber und Niere. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs am ganzen Tiere nach Zufuhr von Ammoniak läßt sich vielleicht durch eine Erhöhung des Umsatzes auf dem Umweg über das Nervensystem erklären. Diese Überlegung stützt sich auf die Ver-

suche Lundsgaards, welcher die s.d.W. des Glykokolls am Kaninchen nach Halsmarkdurchschneidung stark abgeschwächt gefunden hat.

Zusammenfassend lassen sich folgende Punkte festhalten: Das Alanin entfaltet an der isolierten durchströmten Hundeleber eine s.d.W., die etwa der des Glykokolls entspricht. Die meisten stickstofffreien Substanzen, die vermutlich nach der Desaminierung des Alanins entstehen, wie Brenztraubensäure, Acetaldehyd, Essigsäure, sowie die Fettsäure Propionsäure rufen eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs der Leber hervor, nicht dagegen die niedrigen Oxysäuren, wie Milchsäure und Glykolsäure. Dieses deutet darauf hin, daß die s.d.W. der Aminosäuren und somit des Eiweißes zum größten Teil auf der Wirkung der N-freien Substanzen beruht.

Die Harnstoffbildung ist kein Faktor für das Zustandekommen der s.d.W.

Literatur-Angaben.

1. Abelin, Biochem. Zs. **137** (1923), **146, 149, 154** (1924), **198** (1928). Abelin, Klin. Wschr. Nr. **49** (1923).
2. Abelin u. Kobori, Biochem. Zs. **186,** 10 (1927).
3. Aubel, Biochem. Zs. **225,** 81 (1928).
4. Bahn, Münch. med. Wschr. Nr. **8** (1926).
5. Benedict, D. Arch. klin. Med. **110,** 154 (1910).
6. Benedict u. Emmes, Amer. J. Phys. **30,** 437 (1912).
7. Bollmann u. Mann, Zit. bei Grafe Hdb. d. Biochem. Oppenheimer B **2** (1934).
8. Bollmann, Mann u. Magath, Amer. J. of Phy. **78,** 258 (1926).
9. Bornstein u. Loewy, Biochem. Zs. **191,** 271 (1927).
10. Bornstein u. Röse, Biochem. Zs. **212,** 374 (1929).
11. Borsook u. Keighley, Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A. **488** (1926).
12. Carpenter u. Fox, J. Nutrit. **2,** 389 (1929/30).
13. Deuel, J. of biol. Chem. **75,** 367 (1927).
14. Du Bois u. Gephart, Arch. int. Med. **15,** 855 (1915).
15. Eaton, J. Nutrit. **10,** 429 (1935).
16. Grafe, D. Arch. kl. Med. **118,** 1 (1915).
17. Grafe, Ber. Phys. **32,** 696 (1925).
18. Grafe, Hdb. d. Biochem. Oppenheimer B. **6** (1925).
19. Grafe, Hdb. d. Biochem. Oppenheimer B. **2** (1934).
20. Geelmuyden, Erg. d. Phys. **24** (1925).
21. Gigon, Pflüger's Arch. **140,** 509 (1911).
22. Gigon, Skand. Arch. Phys., Berlin u. Leipzig **21,** 331 (1919).
23. Hahn, Sitzber. Ges. Morph. u. Phys., München **39,** 24 (1929).
24. Honda, Biochem. Zs. **185,** 173 (1927).
25. Houssay, Endocrinology **18,** 409 (1934).
26. Jahn, D. Arch. kl. Med. **166,** 257 (1930).
27. Kisch, Biochem. Zs. **238,** 351 (1931).
28. Krauß u. Rettig, D. Arch. klin. Med. **163,** 337 (1929).
29. Krebs u. Henseleit, Klin. Wschr. 737, 1137 (1932).
30. Kuthy, Pflüger's Arch. **225,** 567, (1930).
31. Lauter, Habil. Schr. München (1926).
32. Liebeschütz-Plaut u. Schadow, Pflüger's Arch. **214,** 537 (1926).
33. Lundsgaard, Arch. Phys., Berlin u. Leipzig **62** (1931).
34. Lusk, Fischer u. Wishart, J. of biol. Chem. **13,** 496 (1912).
35. Lusk, J. of biol. Chem. **13,** 27 (1913).
36. Lusk u. Atkinson, J. of biol. Chem. **33,** 379 (1918).
37. Lusk, J. of biol. Chem. **49,** 433 (1921).
38. Lusk, Erg. d. Phys. **33,** 103 (1931).
39. Magnus-Levy, Pflüger's Arch. (1893).
40. Magnus-Levy, Pflüger's Arch. (1894).
41. Mann, Wilhelmy u. Bollmann, Amerc. J. Phys. **81,** 496 (1927).
42. Mason, J. clin. Invest. **2,** 521 (1925/26).
43. Mason, c. s. Il. of clin. Invest. **4,** 533 (1927).
44. Meyerhof, Biochem. Zs. **157,** 495 (1923).
45. Meyerhof, Lohmann u. Meier, Biochem. Zs. **157,** 459 (1925).
46. v. Müller, Verh. Kongr. Inn. Med. (1927) 233.

47. Murlin u. Lusk, J. of biol. Chem. **22,** 15 (1915).
48. Nakayama, Biochem. Zs. **156** (1925).
49. Nothhaas, Pflüger's Arch. **221,** 763 (1929).
50. Oberdisse u. Eckardt, Arch. f. ex. Path. **184,** 110 (1937).
51. Oberdisse u. Eckardt, Zs. f. d. klin. Med. **132,** 762 (1937).
52. Oppenheimer, Chem. Grundlagen d. Lebensvorgänge, Leipzig 1933.
53. Rapport u. Katz, Amerc. J. Phys. **80,** 185 (1927).
54. Rapport, J. of biol. Chem. **60,** 497 (1927).
55. Reinwein, D. Arch. klin. Med. **160,** 278 (1928).
56. Richardson u. Mason, J. of biol. Chem. **57,** 587 (1923).
57. Ringer u. Lusk, Zs. phys. Chem. **66,** 106 (1910).
58. Rubner, Die Gesetze des Energieverbrauches bei der Ernährung, Leipzig (1902).
59. Rubner, Hdb. d. normal. u. path. Phys. **5,** 134 (1928).
60. Schirlitz, Biochem. Zs. **183,** 23 (1927).
61. Skraup u. Strieck, Verh. d. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffw.-Krankheiten, Wiesbaden (1934).
62. Speck, Arch. f. ex. Path. u. Pharmak B. **2,** S. 405.
63. Staub, Arch. f. ex. Path. **162,** 420 (1931).
64. Szakall, Biochem. Zs. **291,** 122 (1937).
65. Terroine u. Bonnet, Anal. d. Phys. u. Phys. Chem. Biol. **2,** 488 (1926).
66. Weiß u. Rapport, J. of biol. Chem. **60,** 513 (1924).
67. Wierzuchowski, Biochem. Zs. **230,** 187 (1931).
68. William, Riche u. Lusk, J. of biol. Chem. **12,** 349 (1912).
69. Zuntz u. v. Mering, Pflüger's Arch. B. **32,** 173.

Lebenslauf.

Am 24. Januar 1908 wurde ich, Joannis Paraskevopoulos, in Dimitsana, Griechenland, geboren. Nach Besuch der Volksschule und des Gymnasiums in Athen legte ich im Juni 1924 meine Reifeprüfung ab. Im September 1924 immatrikulierte ich mich an der Universität Athen für das Studium der Medizin und bestand im Jahre 1930 das Medizinische Staatsexamen.

Von 1928 bis 1930 arbeitete ich als Unterarzt in der I. Medizinischen Universitäts-Klinik (Vorstand: Prof. Dr. Libieratos). Nach dem Staatsexamen trat ich in das Krankenhaus „Evanghelismos" in Athen ein (1930) und war dort als Assistenzarzt an der I. Inneren Abteilung der Klinik (Vorstand: Prof. Dr. Georgopulos) und an der III. Inneren Abteilung der Klinik (Vorstand: Dr. Komninos) bis 1935 tätig. Von September 1935 bis August 1936 habe ich im Biologischen Laboratorium des Krankenhauses „Evanghelismos" (Vorstand: Prof. Dr. Ioakimoglu) gearbeitet.

Seit September 1936 bin ich Volontärassistent an der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg, wo die vorliegende Arbeit fertiggestellt wurde.

Diese Arbeit wurde durch ein Stipendium des Mitteleuropäischen Wirtschaftstages und des Deutschen Akademischen Austauschdienstes ermöglicht.

Meinen verehrten Lehrern, Prof. E. Grafe und Dozent K. Oberdisse bin ich für vielfache Hinweise und reiche Belehrung zu tiefem Dank verpflichtet.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich außer in den in den Literatur-Angaben angeführten Hilfsquellen keine anderen benutzt habe.